Innocuité du vaccin BCG intradermique souche Copenhagen 1331 chez le nouveau-né à Durban (Afrique du Sud)

Prakash M. Jeena,[1] Meera K. Chhagan,[2] Janet Topley[3] et Hoosen M. Coovadia[4]

Objectif Evaluer l'innocuité du BCG, souche Copenhagen, administré par voie intradermique chez le nouveau-né dans des maternités et des services de néonatologie de la région de Durban (Durban Functional Region) et de ses environs à différents niveaux du système de soins.
Méthodes Une étude prospective a été réalisée de juillet 1997 à juin 1999. Tous les nouveau-nés vaccinés par voie intradermique ont été examinés dans les services de vaccination six semaines après la vaccination, plus tôt en cas d'effets indésirables.
Résultats Au total, 9763 nouveau-nés ont été examinés : chez 95,4 % d'entre eux, la lésion vaccinale était cicatrisée et 1,5 % n'avaient pas de cicatrice vaccinale visible. Des effets indésirables ont été observés chez 3,1 % des nouveau-nés. La proportion de nouveau-nés sans cicatrice vaccinale visible diminuait au cours de l'étude, de même que le nombre de nouveau-nés ayant des effets indésirables. Le taux le plus faible d'effets indésirables et le taux le plus élevé de cicatrices vaccinales ont été observés à l'hôpital tertiaire ainsi que dans les hôpitaux régionaux et de district proches du centre universitaire participant à l'étude.
Conclusion Sur les sites d'étude, le passage de l'administration percutanée à l'administration intradermique du BCG a été une réussite et n'a pas donné lieu à un taux inacceptable de manifestations indésirables. Il est toutefois indispensable, pour réduire encore ces manifestations, de poursuivre la formation du personnel de santé participant à la mise en œuvre des programmes de vaccination par le BCG par voie intradermique.

Mots clés Tuberculose pulmonaire/prévention et contrôle ; Vaccin BCG/administration et posologie/effets indésirables ; Injection intradermique/effets indésirables ; Nouveau-né ; Etude prospective ; Afrique du Sud (*source : INSERM*).

Article publié en anglais dans *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, **79** (4) : 337-343.

Introduction

La tuberculose est l'un des problèmes de santé publique majeurs dans le monde. On estime qu'il y a eu 90 millions de nouveaux cas de tuberculose dans les années 1990, dont un sixième chez l'enfant (*1*) et que 5 millions de ces enfants contaminés sont morts (*2*). C'est en Afrique du Sud que les taux d'incidence de la tuberculose sont les plus élevés du monde, avec 67 000 nouveaux cas de tuberculose pulmonaire et 2500 décès liés à la tuberculose par an (*3*). A l'échelle du pays, l'incidence de la tuberculose pulmonaire est de 310 cas pour 100 000 habitants, celle-ci étant encore plus élevée au KwaZulu Natal, soit 413 cas pour 100 000 habitants (*4*).

[1] Senior Lecturer and Senior Specialist, Department of Paediatrics and Child Health, Faculty of Medicine, University of Natal, Private Bag X7, Congella, 4013, KwaZulu Natal (Afrique du Sud) (mél. : jeena@med.und.ac.za). (Correspondance)

[2] Specialist and Lecturer, Department of Paediatrics and Child Health, Faculty of Medicine, University of Natal, KwaZulu Natal (Afrique du Sud).

[3] Senior Specialist and Senior Lecturer, Department of Community Paediatrics, St James' University Hospital, Leeds (Angleterre).

[4] Head, Department of Paediatrics and Child Health, Faculty of Medicine, University of Natal, KwaZulu Natal (Afrique du Sud).

Réf. : **99-0354**

Lutte antituberculeuse

La lutte antituberculeuse s'appuie à l'échelle mondiale sur quatre volets principaux : amélioration des conditions socio-économiques, identification et traitement des cas infectieux, chimioprophylaxie des sujets exposés et vaccination par le BCG (bacille de Calmette et Guérin). Le rôle du BCG dans la lutte contre la pandémie de tuberculose reste toutefois controversé. Une méta-analyse regroupant un grand nombre d'essais d'efficacité du vaccin BCG a révélé un taux de protection contre la tuberculose pulmonaire de seulement 86 % dans les essais contrôlés randomisés et de 75 % dans les études cas-témoins, malgré une large utilisation du vaccin (*5*). Colditz et al. ont observé une efficacité protectrice globale de 50 % dans la prévention de la tuberculose pulmonaire (*6*). La variabilité de l'efficacité peut s'expliquer de plusieurs manières et notamment par la qualité du vaccin, la souche vaccinale, les caractéristiques génétiques et l'état nutritionnel de l'hôte, l'exposition du vaccin aux rayons ultraviolets, la latitude à laquelle l'étude a été réalisée, la prévalence d'autres mycobactéries dans l'environnement, l'incidence de l'infection et la conception de l'étude. Une étude de suivi conduite pendant 15 ans chez des vaccinés par le BCG dans le sud de l'Inde a mis en évidence une absence de protection contre la tuberculose chez

© Organisation mondiale de la Santé, 2001

l'adulte et un faible niveau de protection (27 %) chez l'enfant (*7*). Malgré ces variations, des essais de grande ampleur réalisés dans le monde entier – y compris une autre étude menée récemment en Inde – ont mis en évidence l'efficacité de la vaccination par le BCG contre les formes généralisées de tuberculose, et notamment la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire (*8*). L'Afrique du Sud a cependant déclaré des taux élevés de méningite tuberculeuse pendant les vingt dernières années, et en particulier dans l'ouest de la Province du Cap, une région où la couverture vaccinale par le BCG dépasse 90 % de la population (*9*).

Politiques de vaccination par le BCG en Afrique du Sud

Les politiques de vaccination par le BCG n'ont pas évolué en Afrique du Sud depuis 1973, date à laquelle cette vaccination a été rendue obligatoire par la législation (*10*). Depuis, c'est l'administration percutanée par multipuncture au moyen de l'« applicateur japonais » (l'équivalent de la « bague » en France) qui a été adoptée avec la souche Tokyo 172 de BCG (TBCG). Cet applicateur est constitué d'un tubule en matière plastique comportant neuf pointes en acier inoxydable à une extrémité et muni d'une collerette autour de l'extrémité portant les pointes. Cette collerette sert à étaler le vaccin et à limiter la profondeur de pénétration des pointes. Etant donné son coût il est souvent réutilisé, bien qu'ayant été conçu pour un usage unique.

L'adoption de l'administration percutanée et du vaccin TBCG était justifiée par des travaux concernant le test de Mantoux après vaccination, la facilité d'administration au nourrisson et le taux plus faible de manifestations indésirables qu'avec l'administration intradermique (*11, 12*). L'utilisation de la voie percutanée était contraire aux recommandations de l'OMS et de l'UNICEF favorables à la voie intradermique. En 1982, Glatthar et Kleeberg ont évalué l'applicateur japonais pour la vaccination par le BCG et observé qu'il présente de nombreux défauts, notamment qu'il est difficile à stériliser (*13*). Malgré ces résultats, ce dispositif reste utilisé dans les programmes de lutte antituberculeuse.

Recommandations de l'OMS et de l'UNICEF

La recommandation de l'OMS et de l'UNICEF d'utiliser la voie intradermique s'appuyait sur plusieurs études qui mettaient en évidence une meilleure efficacité par cette voie que par la voie percutanée, et de nombreux pays ont adopté cette méthode (*14*). Une étude menée en collaboration par le Statens Serum Institute du Danemark et le Département de la Santé de Lituanie observe une plus grande réactivité à la tuberculine, une meilleure formation de la cicatrice et très peu d'effets secondaires avec l'injection intradermique de la souche Copenhagen 1331 du BCG (CBCG) (*15*). D'autres études, comparant la vaccination percutanée par le TBCG et intradermique par le TBCG ont observé davantage d'effets indésirables avec la voie intradermique (*16, 17*). Ayant utilisé les vaccins intradermiques, plusieurs pays ont également observé un déclin du nombre de cas de méningite tuberculeuse. Par exemple, l'analyse de 300 cas consécutifs de méningite bactérienne à Harare (Zimbabwe) n'a révélé aucun cas de méningite tuberculeuse (*18*). A São Paulo, au Brésil, une étude cas-témoins a mis en évidence une efficacité protectrice supérieure à 80 % contre la méningite tuberculeuse chez des cas et des témoins appariés pris dans le voisinage du lieu de résidence et à l'hôpital (*19*). Un petit nombre d'études sur le nouveau-né ont observé que l'administration du vaccin par voie intradermique apportait une protection de 100 % contre la tuberculose miliaire (*20*, *21*). Nous avons donc entrepris une étude pour évaluer l'innocuité du vaccin CBCG administré par voie intradermique.

Méthodes

Etude prospective

Une étude prospective a été réalisée de juillet 1997 à juin 1999 dans les maternités et les services de néonatologie de la région de Durban (Durban Functional Region : DFR) et de ses environs (Tableau 1). Les centres ont été choisis parce qu'ils étaient représentatifs des différents niveaux du système de santé. Dans l'ensemble des centres, 40 000 accouchements environ ont lieu chaque année.

Le vaccin TBCG n'étant pas disponible à la concentration adaptée à la voie intradermique, c'est le vaccin CBCG qui a été choisi. A partir de septembre 1996, le nouveau vaccin CBCG a été introduit dans quatre secteurs de la DFR à six semaines d'intervalle, tout en recrutant progressivement. Parallèlement, les stocks restants de l'ancien vaccin TBCG ont été éliminés avant que commence l'étude, pour éviter les effets indésirables (en particulier la formation d'abcès) qui pourraient résulter de l'administration malencontreuse par voie intradermique de l'ancien vaccin TBCG percutané. Le processus s'est achevé en février 1997, mais le recueil des données n'a pas débuté avant juillet 1997 de façon à ce que l'échantillonnage ne soit pas biaisé.

Méthodes vaccinales. Pour faciliter l'introduction de ce nouveau vaccin, un atelier a été organisé avant l'étude à l'intention des infirmières et des formateurs de premier niveau ainsi que des sages-femmes : les points abordés pendant l'atelier sont les méthodes de conservation et de reconstitution du vaccin, l'administration d'une posologie correcte, et les sites et les techniques d'administration du vaccin. L'injection au milieu du deltoïde du bras droit d'une dose vaccinante de 0,05 ml de vaccin est considérée comme la technique la plus appropriée ; une aiguille courte G 25-26 à biseau et à usage unique ainsi qu'une seringue de 1 ml à usage unique ont été utilisées pour l'injection. La peau est nettoyée et tendue avec les doigts ; le biseau de l'aiguille vers le haut, l'aiguille est introduite dans la peau sur 2 mm, parallèlement au grand axe du bras. Le contenu de la seringue est

Tableau 1. **Etablissements sélectionnés dans l'étude prospective de deux ans**

Type d'établissement	Durban Functional Region	Nom de l'établissement
Centre universitaire	Oui	Department of Paediatrics and Child Health, University of Natal
Hôpital tertiaire	Oui	King Edward VIII
Hôpitaux régionaux	Oui	Addington
	Oui	RK Khans
	Oui	Prince Mshiyeni
	Non	Stanger
Hôpitaux de district	Oui	St. Mary's Marianhill Osindisweni
	Oui	Mahatma Gandhi
	Non	CJ Crookes
Centres de santé primaires	Oui	Tongaat Health Centre
	Oui	Phoenix Health Centre
	Oui	Kwa Mashu Polyclinic
	Oui	Kwadabeka Clinic
Hôpitaux privés	Oui	McCords
	Oui	St Aidans

injecté sous forte pression pour provoquer la formation d'une papule de 7 mm de diamètre. Si l'aiguille est accidentellement insérée profondément dans la peau ou si l'injection ne donne pas de papule, on reprend le processus au début. Le personnel infirmier et les formateurs de premier niveau ont également été formés à la reconnaissance des effets indésirables. Les données ont été recueillies sur un formulaire simple qui a été transmis à tous les sites participants. Les formulaires ont été remplis à chaque visite de suivi six semaines après la vaccination et adressés au centre universitaire (Department of Paediatrics and Child Health, University of Natal) à intervalles réguliers.

Etudes complémentaires

Pour évaluer le risque d'introduction de la tuberculose généralisée par la vaccination par le BCG, nous avons également procédé à une étude détaillée sur un petit sous-groupe de nouveau-nés infectés par le VIH et symptomatiques (n = 10) ayant eu des effets secondaires et d'autres manifestations générales après vaccination intradermique par le CBCG. L'étude a été entreprise à l'hôpital King Edward VIII, un établissement de niveau tertiaire de la DFR.

Nous avons aussi réalisé une analyse rapide de l'efficacité des vaccins BCG administrés par voie percutanée et intradermique en étudiant l'incidence de la méningite tuberculeuse et de la tuberculose miliaire de 1995 à 1999 à l'hôpital King George V, un centre désigné pour l'isolement du bacille tuberculeux desservant la DFR.

L'ensemble du projet a reçu l'agrément éthique du Medicines Control Council et de la University of Natal et a été soutenu par le South African Department of Health.

Résultats

Etude prospective

Au cours des deux années, nous avons évalué l'innocuité du vaccin CBCG intradermique chez 9763 nouveau-nés de 6 semaines. Comme l'indique le Tableau 2, le pourcentage de cicatrices vaccinales au cours des six derniers mois de l'étude était supérieur à celui observé au cours des six premiers mois (respectivement 96,5 % et 93,4 %) tandis que le pourcentage d'effets indésirables diminuait (respectivement 2,2 % et 3,8 %). Globalement, le pourcentage de cicatrices vaccinales visibles s'établissait à 95,4 % des nouveau-nés tandis que celui des cicatrices vaccinales non visibles s'élevait à 1,5 %.

Des effets secondaires ont été observés chez 300 nouveau-nés (3,1 %), parmi lesquels on a observé les manifestations suivantes : abcès extraganglionnaires au site d'injection : 41,0 % ; suintement : 36,3 % (durée moyenne 3 jours, extrêmes 1-42 jours) ; adénopathies : 18,0 % (ganglions lymphatiques de diamètre supérieur à 1,5 centimètre, avec suppuration chez un tiers de ces cas) ; effets secondaires divers tels qu'œdèmes, érythèmes, formation de chéloïdes et ulcérations : 6,7 % (Tableau 3). Au cours de l'étude, la prévalence des abcès est restée constante tandis que les adénopathies ont augmenté.

L'évaluation des résultats en fonction de la localisation des centres (Tableau 4) montre que les hôpitaux régionaux et de district situés à l'extérieur de la DFR et les centres de soins de santé primaires de la DFR avaient le taux le plus faible de cicatrices vaccinales visibles (87,1 % pour les établissements régionaux et de district et 89 % pour les établissements de niveau primaire) et le taux le plus élevé d'absence de cicatrice vaccinale (8,5 % pour les établissements régionaux et de district et 7,6 % pour les établissements primaires). En revanche, l'hôpital tertiaire et les hôpitaux régionaux et de district de la DFR avaient les taux les plus élevés de lésions vaccinales cicatrisées (96,4 % pour l'établissement tertiaire et 96,2 % pour les établissements régionaux et de district) et les taux les plus faibles d'effets indésirables (2,7 % pour l'hôpital tertiaire et 2,8 % pour les hôpitaux régionaux et de district). Le taux de manifestations indésirables était élevé dans les hôpitaux privés et s'élevait à 4,7 %. Un pourcentage élevé de nouveau-nés vaccinés à St Aidans, un hôpital privé, n'avaient pas de cicatrice vaccinale (6,2 %).

Etudes complémentaires

Tuberculose généralisée BCG induite. La tuberculose généralisée post-vaccinale n'a été mise en évidence chez aucun des 10 cas évalués en détail (biopsie tissulaire), malgré la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants et de *Mycobacterium tuberculosis* dans le produit d'aspiration des abcès extraganglionnaires au point d'injection. Tous les abcès ont guéri, non traités ou traités par aspiration à l'aiguille accompagnée ou non d'une prophylaxie par l'isoniazide ; la durée des manifestations indésirables a cependant atteint 42 jours dans quelques cas.

Comparaison de la voie percutanée et de la voie intradermique. Une évaluation sommaire donne à penser que la vaccination par le BCG par voie intradermique a peu d'influence sur la fréquence de la tuberculose généralisée chez l'enfant, car le nombre de cas de méningite tuberculeuse et de tuberculose miliaire n'a pas évolué significativement au centre d'isolement du bacille tuberculeux au cours des cinq années d'évaluation – laquelle a commencé avant et s'est terminée après l'adoption de la voie intradermique (Tableau 5).

Discussion

L'injection du vaccin BCG par voie intradermique au moyen d'une aiguille et d'une seringue est la méthode de vaccination des nouveau-nés contre la tuberculose recommandée en routine par l'OMS et l'UNICEF. Dans la plupart des pays c'est la méthode habituelle, mais l'Afrique du Sud est l'un des pays qui persistent à administrer le vaccin par voie percutanée au moyen de l'applicateur japonais, bien qu'elle ait un taux d'incidence de la tuberculose parmi les plus élevés dans le monde et malgré l'augmentation de la prévalence de la méningite tuberculeuse dans l'ouest de la Province du Cap. Les inquiétudes au sujet de la méthode percutanée concernent les risques associés à un défaut de stérilisation de l'applicateur compte tenu de l'épidémie de VIH/SIDA, et le fait que la méthode n'a pas été évaluée pendant les 25 dernières années en Afrique du Sud. Par conséquent, le South African Department of Health, avec l'aide de la direction du programme national élargi de vaccination, est invité à réévaluer le programme actuel de vaccination par voie percutanée et à le remplacer par une méthode utilisant la voie intradermique.

Notre étude, portant sur 9763 nouveau-nés de la DFR et des régions environnantes, a montré que 95,4 % des nouveau-nés vaccinés par voie intradermique avec le vaccin CBCG étaient porteurs de cicatrices vaccinales, confirmant ainsi la qualité de la vaccination ; 1,5 % seulement n'avaient pas de cicatrice visible. Malgré un tel succès, le changement de méthode impose la prudence, car 3,1 % des nouveau-nés ont eu des effets secondaires post-vaccinaux, bien qu'un programme de formation des personnels de santé ait été mis en place avant le début de l'étude.

Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent était la formation d'un abcès au point d'injection. Sa survenue n'est pas due à une utilisation malencontreuse du vaccin TBCG à la place du vaccin CBCG, ni à l'utilisation répétée du vaccin CBCG, car on a pris soin d'éliminer des sites d'étude tous les anciens vaccins TBCG, et il n'a pas été signalé ni observé de vaccination répétée. Ces effets indésirables pourraient plutôt être dus, pour l'essentiel, à l'injection sous-cutanée profonde malencontreuse et passée inaperçue, du vaccin CBCG. Une importante étude européenne, multi-

Tableau 2. **Présence d'une cicatrice vaccinale visible et fréquence des effets indésirables chez les nouveau-nés vaccinés par le BCG Copenhagen 1331 par voie intradermique**

Période d'évaluation	Nombre de vaccinés			
	Suivis	Avec cicatrice vaccinale	Sans cicatrice vaccinale	Avec effets indésirables[a]
Juillet-décembre 1997	2763	2580 (93,4)[b]	79 (2,9)	104 (3,8)
Janvier-décembre 1998	4859	4666 (96,0)	45 (0,9)	148 (3,0)
Janvier-juin 1999	2141	2067 (96,5)	26 (1,2)	48 (2,2)
Total	**9763**	**9313 (95,4)**	**150 (1,5)**	**300 (3,1)**

[a] Six vaccinés avaient deux effets secondaires, abcès et adénopathie satellite par exemple.

[b] Pourcentage entre parenthèses.

Tableau 3. **Types d'effets indésirables chez les nouveau-nés vaccinés par voie intradermique par la souche de BCG Copenhagen 1331**

Période d'évaluation	Nombre de vaccinés[a]			
	Avec suintement	Avec adénopathie[b]	Avec abcès au point d'injection	Avec autres effets secondaires[c]
Juillet-décembre 1997	39 (37,5)[d]	18 (17,3)	44 (42,3)	4 (3,8)
Janvier-décembre 1998	61 (41,2)	23 (15,5)	59 (39,9)	10 (6,7)
Janvier-juin 1999	9 (18,7)	13 (27,1)	20 (41,7)	6 (12,5)
Total	**109 (36,3)**	**54 (18,0)**	**123 (41,0)**	**20 (6,7)**

[a] Six vaccinés avaient deux effets secondaires, abcès et adénopathie satellite par exemple.

[b] Ganglions lymphatiques >1,5 cm.

[c] Notamment érythème, œdème, ulcération et formation de chéloïdes.

[d] Pourcentage entre parenthèses.

Tableau 4. **Présence d'une cicatrice vaccinale visible et fréquence des effets indésirables associés à la vaccination néonatale par voie intradermique par le BCG Copenhagen 1331 en fonction du type d'établissement**

Type d'établissement	Nombre de vaccinés			
	Suivis	Avec cicatrice vaccinale	Sans cicatrice vaccinale	Avec effets indésirables[a]
Hôpital tertiaire de la DFR[b]	2194	2112 (96,4)[c]	22 (1,0)	60 (2,7)
Hôpitaux régionaux et de district de la DFR	5738	5518 (96,2)	59 (1,0)	161 (2,8)
Hôpitaux régionaux et de district hors DFR	389	339 (87,1)	33 (8,5)	17 (4,4)
Centres de santé primaires de la DFR	437	389 (89,0)	33 (7,6)	15 (3,4)
Hôpitaux privés de la DFR	1005	955 (95,1)	3 (0,3)	47 (4,7)

[a] Six vaccinés avaient deux effets indésirables.

[b] DFR = Durban Functional Region.

[c] Pourcentage entre parenthèses.

Tableau 5. **Nombre d'enfants atteints de méningite tuberculeuse et de tuberculose miliaire à l'hôpital King George V, centre d'isolement du bacille tuberculeux, avant et après changement de méthode vaccinale (juillet 1997)**

Période d'évaluation	Nombre moyen de cas de méningite tuberculeuse par an chez l'enfant		Nombre moyen de cas de tuberculose miliaire par an chez l'enfant	
	0-6 ans	plus de 6 ans	0-6 ans	plus de 6 ans
Avant changement de méthode vaccinale (janvier 95-juin 97)	13,6	6,3	8,0	2,7
Après changement de méthode vaccinale (janvier 98-décembre 99)	12,5	8,5	4,5	1,0

centrique et prospective, a rapporté une fréquence des effets secondaires comprise entre 0,01 et 17,2 pour 1000 vaccinés (*22*).

Dans cette étude l'incidence des adénopathies importantes est comparable à celle observée dans d'autres centres, où un taux de 0-38 % a été enregistré (*13*). Une incidence élevée des effets indésirables a été constatée dans des études comparables réalisées aux Antilles, mais il en a été conclu qu'elle était associée à une sensibilité accrue des sujets à la souche Pasteur utilisée pour la vaccination (*23, 24*).

Le suintement de la lésion était probablement lié à une réponse locale transitoire à la vaccination ; il a cependant été durable dans quelques cas. Il pourrait s'expliquer en partie par la réponse immunitaire naturelle au vaccin, ou pourrait être lié à une mauvaise utilisation des pansements imperméables appliqués initialement. La formation de chéloïdes et d'ulcérations était très rare, indiquant que la vaccination a été pratiquée au bon endroit. L'ostéite consécutive à la vaccination intradermique observée en Finlande, avec une fréquence de 300 pour 100 000 personnes (*25*), n'a pas été identifiée dans notre étude.

L'investigation détaillée d'un sous-groupe de patients à risque de tuberculose généralisée a montré qu'il n'existait pas d'effets indésirables graves. La tuberculose généralisée postvaccinale, laquelle est rare (*26*), n'a pas été observée malgré la co-infection probable par le VIH chez certains nouveau-nés. Dans une étude réalisée à Kigali, au Rwanda, où la prévalence de l'infection à VIH était voisine de 30 % chez les femmes en âge de procréer, aucun cas de tuberculose postvaccinale généralisée n'a été identifié dans une cohorte de 404 nouveau-nés vaccinés par le BCG. Dans ce groupe, 37 nouveau-nés infectés par le VIH ont été suivis pendant 15 mois (*27*).

Une étude réalisée en 1986 sur un petit groupe de patients de Harare (Zimbabwe) a révélé une incidence des adénopathies suppurées de 5 %, attribuée essentiellement au choix d'un mauvais point d'injection et à la reconstitution incorrecte du vaccin (*28*). La prise en charge des divers effets indésirables était comparable dans notre étude et dans l'étude réalisée au Zimbabwe. L'aspiration à l'aiguille, à distance du centre de l'abcès, conformément à la technique recommandée par Banani & Alborzi (*29*) a permis la guérison et évité la formation de fistules. La prophylaxie par l'isoniazide pendant deux mois était rarement indiquée dans notre étude.

Comparaison de la voie percutanée et de la voie intradermique

La comparaison des effets indésirables résultant de l'administration du nouveau vaccin BCG intradermique et de l'ancien vaccin BCG percutané est justifiée. En 1939, Rosenthal avait étudié la possibilité d'administrer le BCG par multipuncture en raison de l'incidence élevée des réactions indésirables avec la voie intradermique (*30*). Il a trouvé que la voie percutanée permettait d'abaisser l'incidence.

Parmi les facteurs qui influent sur la fréquence des effets indésirables, on peut noter l'âge à la vaccination. Dans une étude réalisée à la Jamaïque, l'adénite postvaccinale et la formation d'un abcès sont observés chez 1,9 % des nourrissons de 0-6 semaines et chez 0,6 % des nourrissons de 7-52 semaines ; aucun cas n'a été signalé après 52 semaines (*23*). Dans les secteurs d'endémie tuberculeuse, il ne faut toutefois pas modifier la recommandation selon laquelle la vaccination par le BCG doit se faire à la naissance – malgré la probabilité plus élevée d'effets indésirables à cet âge – en raison du risque élevé de tuberculose.

La stabilité de l'incidence de la méningite tuberculeuse et de la tuberculose miliaire en Afrique du Sud, malgré l'épidémie de VIH/SIDA, suggère en outre que la nouvelle voie intradermique de vaccination est au moins aussi efficace que la voie percutanée dans la prévention de la tuberculose généralisée.

Etat vaccinal

La fréquence élevée des cicatrices vaccinales est une observation rassurante, cohérente avec les observations de Marchant et al. d'après lesquels le vaccin CBCG administré à la naissance induit une réponse des lymphocytes T auxiliaires 1 à mémoire comparable en amplitude à celle qu'il induit plus tard au cours de la vie (*31*). La prématurité n'empêche pas non plus la formation d'une réponse satisfaisante à la vaccination par le BCG (*32*, *33*). L'absence de cicatrice vaccinale chez les nourrissons vaccinés dans certains centres de santé périphériques peut être associée à une mauvaise manipulation du vaccin, à l'absence de protection des stocks de vaccins contre la lumière (l'exposition aux ultraviolets entraîne la rupture de la chaîne du froid), ou à un mode d'emploi erroné. Une étude due à Rani et al. a montré que l'absence de cicatrice s'observe chez jusqu'à 10 % des vaccinés, mais que l'incidence est encore plus grande chez les nouveau-nés vaccinés dans les premières 48 heures qui suivent la naissance (*34*). Toutefois, un test in vitro d'inhibition de la migration des leucocytes chez ces nouveau-nés a mis en évidence le succès de la vaccination malgré l'absence de cicatrice vaccinale. Globalement, il semble que la voie intradermique et la voie percutanée

de vaccination par le BCG aient la même capacité à susciter une réaction à la tuberculine, mais que cette capacité est diminuée quand l'applicateur à usage unique pour la vaccination percutanée est utilisé à plusieurs reprises (*35*, *36*).

Conséquences pour les politiques vaccinales

La décision d'utiliser le nouveau vaccin CBCG intradermique doit être considérée attentivement. Dans notre étude, l'incidence des effets secondaires a dimimué quand les soignants se sont familiarisés avec la nouvelle méthode d'administration. Les établissements ayant des programmes de formation médicale différents ont obtenu des résultats également différents, mesurés par la fréquence des cicatrices vaccinales visibles et le taux d'effets indésirables. Les effets indésirables étaient moins nombreux et le taux de cicatrices vaccinales plus élevé dans l'hôpital tertiaire et les hôpitaux régionaux et de district proches du centre universitaire si l'on compare leurs résultats à ceux des services périphériques. Inversement, les centres de soins primaires de la DFR et les hôpitaux régionaux et de district hors de la DFR avaient des taux de cicatrice vaccinale inférieurs et une fréquence des effets indésirables plus élevée. Le niveau de compétence des soignants pourrait également intervenir dans le succès. Ce qui indiquerait que des programmes de formation renforcés à l'intention de tous les personnels de santé seraient nécessaires dans les secteurs les plus périphériques et qu'une réévaluation permanente serait indispensable après la mise en place du programme. On espère que l'incidence des effets indésirables diminuera quand un plus grand nombre de personnels de santé seront familiarisés avec la vaccination par voie intradermique.

Enfin, cette étude donne des arguments favorables au remplacement de la vaccination percutanée par multipuncture par la vaccination intradermique, même si ce changement n'est pas dénué de risques. L'intérêt de la voie intradermique est notamment d'abaisser le coût total de la vaccination, de laisser une cicatrice vaccinale nette, indicatrice d'une bonne réponse immunitaire, et d'améliorer la sécurité et la stérilité du procédé. Ces avantages l'emportent nettement sur les inconvénients dus aux effets indésirables observés dans l'étude. Le nombre d'effets indésirables pourrait de toute façon être réduit en assurant la formation du personnel avant, pendant et après la mise en place de la nouvelle méthode de vaccination ; cette formation pourrait également contribuer à guider les gestionnaires des programmes de vaccination. Par conséquent, il serait raisonnable de réévaluer l'efficacité de la vaccination intradermique par le CBCG en Afrique du Sud. ■

Remerciements

Nous souhaitons remercier les organismes et les personnes suivantes : South African Department of Health, D[r] S. Bamber, M. L. Wilson, Mme C. Wilson, sœurs, sages-femmes, infirmières de santé primaire, directeurs médicaux de tous les établissements hospitaliers, Ethics Committee of the University of Natal Medicines Control Council.

Conflit d'intérêts : aucun déclaré.

Bibliographie

1. **Raviglione MC et al.** Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of worldwide epidemic. *Journal of the American Medical Association*, 1995, **273** : 220-226.
2. **Starke JR, Jaccobs RF, Jereb J.** Resurgence of tuberculosis in children. *Journal of Pediatrics,* 1992, **120** : 839-855.
3. **Kuster HVG.** Tuberculosis update. *Epidemiological Comments*, 1995, **22** (1) : 13-17.
4. **Wilkinson D, Davis GR.** The increasing burden of tuberculosis in rural South Africa – impact of the HIV epidemic. *South African Medical Journal,* 1997, **87** : 447-450.
5. **Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG.** Protective effect of BCG against tuberculosis meningitis and miliary tuberculosis : A meta-analysis. *International Journal of Epidemiology,* 1993, **22** : 1154-1158.
6. **Colditz GA et al.** The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis : meta-analysis of published literature. *Pediatrics*, 1995, **96** : 29-35.
7. Fifteen year follow-up of trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. Tuberculosis Research Centre (ICMR), Chennai. *Indian Journal of Medical Research*, 1999, **110** : 56-69.
8. **Thilothammae N et al.** Does BCG vaccine prevent tuberculous meningitis ? *Archives of Diseases in Childhood,* 1996, **74 :** 144-147.
9. **Berman S et al.** Childhood tuberculosis and tuberculous meningitis : high incidence rates in the Western Cape of South Africa. *Tubercle,* 1992, **73** : 349-355.
10. *Proceedings of the BCG consultative workshop, Cape Town, South Africa, January 1998* (rapport non publié).
11. **Kibel MA et al.** An evaluation of the ''Japanese tool'' for percutaneous vaccination with BCG in neonates. *South African Medical Journal*, 1995, **85** : 988-991.
12. **South African Tuberculosis Study Group.** Comparison of several BCG vaccines and methods of administration. *South African Medical Journal,* 1973, **47** : 2207-2218.
13. **Glatthaar E, Kleeberg HH.** Evaluation of BCG vaccines and a new method of multipuncture administration. *South African Medical Journal,* 1977, **52** : 633-638.
14. **Milstein JB, Gibson JJ.** Quality control of BCG vaccine by WHO : a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety [Contrôle de la qualité des vaccins BCG par l'OMS : examen des facteurs susceptibles d'influer sur l'efficacité et l'innocuité du vaccin]. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1990, **68** (1) : 93-108 (résumé en français).
15. **Raun P et al.** Human T cell responses to the ESAT b antigen from mycobacterium tuberculosis. *Journal of Infectious Diseases,* 1999, **179** : 637-645.
16. **Oguz F et al.** Treatment of Bacillus Calmette-Guerin-associated lymphadenitis. *Pediatric Infectious Disease Journal,* 1992, **11** : 887-888.
17. **Lotte A et al.** Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccination. *Bulletin of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease,* 1988, **63** (2) : 47-59.
18. **G. Powell.** Communication personnelle, 1995.

19. **Filho WV et al.** Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis : a case-control study in Saõ Paulo, Brazil [Efficacité de la vaccination par le BCG contre la méningite tuberculeuse : étude cas-témoins à São Paulo, Brésil]. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1990, **68** (1) : 69-74 (résumé en français).
20. **Padungchan S et al.** The effectiveness of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in Bangkok [Efficacité de la vaccination des nouveaux-nés par le BCG dans la lutte contre la tuberculose infantile à Bangkok]. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1986, **64** (2) : 247-258 (résumé en français).
21. **Tidjani O, Amedome A, Ten Dam HG.** The protective effect of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in African community. *Tubercle,* 1986, **67** : 269-281.
22. **Helmick CG, D'Souza AJ, Goddard N.** An outbreak of severe BCG axillary lymphadenitis in Saint Lucia, 1982-1983. *West Indies Medical Journal,* 1986, **35** : 12-17.
23. **Praveen KN et al.** Outbreak of Bacillus Calmette-Guerin-associated lymphadenitis and abscesses in Jamaican Children. *Pediatric Infectious Diseases Journal,* 1990, **9** : 890-893.
24. **Romanus V et al.** Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331 : implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatrica,* 1993, **82** :1043-1052.
25. **Narain JP, Raviglione MC, Kochi A.** HIV-associated tuberculosis in developing countries : epidemiology and strategies for prevention. *Tubercle,* 1992, **73** : 311-321.
26. BCG et infection à VIH chez l'enfant. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1992, **67** (18) : 129-132.
27. **Ray CS et al.** Lymphadenitis associated with BCG vaccination : a report of an outbreak in Harare, Zimbabwe. *Central African Journal of Medicine,* 1988, **34** (12) : 281-286.
28. **Banani SA, Alborzi A.** Needle aspiration for suppurative post-BCG adenitis. *Archives of Diseases of Childhood,* 1994, **71** : 446-447.
29. **Lotte A et al.** Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccine. *Bulletin of the International Union of Tuberculosis and Lung Disease,* 1988, **63** : 47-59.
30. **Rosenthal SR.** The multiple puncture method of BCG vaccination. *American Reviews of Tuberculosis*, 1939, **39** : 128.
31. **Marchant A et al.** Newborns develop a TH1-type immune response to *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin vaccination. *Journal of Immunology*, 1999, **163** (4) : 2249-2255.
32. **Lanckriet C et al.** Efficacy of BCG vaccination of the newborn : evaluation by a follow up study of contacts in Bangui. *International Journal of Epidemiology,* 1995, **25** (4) : 1042-1049.
33. **Thayyil-Sudhan S et al.** Safety and effectiveness of BCG vaccination in preterm babies. *Archives of Diseases of Childhood,* 1999, **81** (1) : 64-66.
34. **Rani SH et al.** Cell mediated immunity in children with scar failure following BCG vaccination. *Indian Paediatrics,* 1998, **35** (2) : 123-127.
35. **Kemp EB, Belch RB, Hoft DF.** Immune response stimulated by percutaneous and intradermal Bacillus Calmette-Guerin. *Journal of Infectious Diseases,* 1996, **174** (1) : 113-119.
36. **Sirinavin S et al.** Protective efficacy of neonatal Bacillus Calmette-Guerin vaccination against tuberculosis. *The Pediatric Infectious Disease Journal,* 1991, **10** (5) : 359-365.